

**Mestrado Integrado em Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar
Universidade do Porto**

EMERGÊNCIAS ONCOLÓGICAS

Odília da Cruz Fortes

Mestrado Integrado em Medicina

6º Ano Profissionalizante

Odiliafortes09@hotmail.com

ORIENTADOR:

Dr. Franklim Peixoto Marques

Professor Auxiliar

Assistente Hospitalar Graduado

Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António

Porto, Junho de 2011

RESUMO

As emergências oncológicas podem ser classificadas como metabólicas, neurológicas, cardiovasculares, hematológicas, respiratórias, urológicas ou relacionado aos efeitos colaterais do tratamento. A hipercalcemia é comum nos doentes com cancro e está associada a um pior prognóstico. É tratada com rehidratação intensiva com recurso ou não a diuréticos e bifosfonatos intravenosos e outras medidas como calcitonina e corticoesteróides. A síndrome de lise tumoral é uma emergência metabólica que se apresenta como um distúrbio electrolítico severo. O seu tratamento é preventivo com hidratação e alopurinol ou rasburicase. A hiponatremia é a principal consequência da síndrome da secreção inapropriada da hormona antidiurética, deve ser suspeitada se um doente com cancro se apresentar com hiponatremia normovolémica. Esta condição metabólica é tratada com a restrição hídrica e furosemida. A compressão da medula espinhal, uma complicação devastadora requer um diagnóstico precoce e tratamento com vista a preservação da função neurológica, recorrendo a corticoterapia, radioterapia ou cirurgia. As metástases cerebrais podem causar aumento da pressão intracraniana através do edema cerebral. A corticoterapia e as modalidades de tratamento definitivas são opções de tratamento. A síndrome da veia cava superior apresenta-se com edema facial, do pescoço e circulação venosa colateral. As opções de tratamento incluem, quimioterapia, radioterapia ou *stent* intravenoso. O derrame do pericárdio maligno, muitas vezes subdiagnosticado em doentes com cancro, pode ser tratado com pericardiocentese ou uma janela pericárdica. A síndrome da hiperviscosidade está associada à macroglobulinemia de Waldenstrom, e é tratado com plasmaferese e quimioterapia. A obstrução da via aérea por tumores localmente avançados requer um reconhecimento e tratamento atempado estabelecendo uma via aérea capaz de efectuar trocas gasosas adequadas. A neutropenia febril é uma emergência que habitualmente requer internamento para tratamento com antibióticos endovenosos de largo espectro, contudo o tratamento ambulatorio pode ser apropriado em doentes de baixo risco. As reacções anafilácticas podem ocorrer no contexto da quimioterapia sendo o seu tratamento baseado no reconhecimento precoce, manutenção da via aérea e suporte hemodinâmico.

OBJECTIVOS: Fazer uma revisão das emergências oncológicas mais comuns com especial ênfase na prevenção, sinais de alarme, diagnóstico e tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Emergências oncológicas, hipercalcemia, lise tumoral, compressão medular, síndrome da veia cava superior, hiperviscosidade, obstrução da via aérea, neutropenia febril.

ABSTRACT

Oncologic emergencies can be classified as metabolic, neurological, cardiovascular, hematologic, respiratory, urological or related to treatment side effects. Hypercalcemia is common in cancer patients and is associated with a worse prognosis. It is treated with rehydration resource intensive with or without diuretics and intravenous bisphosphonates and others such as calcitonin and corticosteroids. The tumor lysis syndrome is a metabolic emergency that presents as a severe electrolyte disturbance. Its treatment is preventive action with hydration and allopurinol or rasburicase. Hyponatremia is the main consequence of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and should be suspected if a patient with cancer presents with normovolemic hyponatremia. This metabolic condition is treated with fluid restriction and furosemide. The spinal cord compression, a devastating complication requires early diagnosis and treatment in order to preserve neurological function, using steroids, and radiotherapy or surgery. Brain metastases can cause increased intracranial pressure by brain edema. Corticosteroid therapy and treatment modalities are definitive treatment options. The superior vena cava syndrome presents with facial edema, neck and collateral venous circulation. Treatment options include chemotherapy, radiotherapy or intravascular stent. The malignant pericardial effusion, often underdiagnosed in cancer patients can be treated with pericardiocentesis or a pericardial window. The hyperviscosity syndrome is associated with Waldenstrom's macroglobulinemia, and is treated with plasmapheresis and chemotherapy. The obstruction of the airways by locally advanced tumors requires a recognition and timely treatment establishing an airway capable of performing adequate gas exchange. Febrile neutropenia is an emergency that usually requires hospitalization for treatment with broad spectrum intravenous antibiotics; although the outpatient treatment may be appropriate in low risk patients. Anaphylactic reactions can occur in the context of chemotherapy and its treatment based on early recognition, maintenance of airway and hemodynamic support.

OBJECTIVES: To review the most common oncological emergencies with special emphasis on prevention, warning signs, diagnosis and treatment.

KEYWORDS: oncologic emergencies, hypercalcemia, tumor lysis syndrome, spinal cord compression, superior vena cava syndrome, hyperviscosity, airway obstruction, febrile neutropenia.

INTRODUÇÃO

Uma emergência oncológica é uma condição aguda que é causada pelo cancro ou pelo seu tratamento, requerendo uma rápida intervenção para evitar a morte ou dano permanente severo.¹ Os doentes com cancro que se apresentam com emergências devem ser avaliados de modo semelhante aos que não tem cancro. A avaliação inicial deve ser rápida e incluir o sintoma principal, história dirigida, sinais vitais e um exame físico global.² O evento pode ser devido ao próprio cancro, ao tratamento administrado para o controlar ou pode ser relacionado a uma condição nova ou previamente não relacionado com o cancro. Estes doentes estão em risco de várias emergências ameaçadoras de

vida. Podem ser classificados como: estruturais e obstrutivas (ex. síndrome da veia cava superior, compressão medular, aumento da pressão intracraniana, obstrução da via aérea etc.); metabólicos ou hormonais (ex. hipercalcemia, secreção inapropriada da hormona antidiurética); relacionado ao tratamento (ex. síndrome de lise tumoral, reacção anafiláctica relacionada aos agentes terapêuticos).² Podem também ser classificados por órgão específico atingido (tabela 1).

Muitas das situações de alto risco podem ser prevenidas se efectivamente diagnosticadas e prontamente reconhecidas e tratadas.

Tabela 1. Emergências Oncológicas

Metabólicas	Hipercalcemia Síndrome de lise tumoral Hiponatremia – SIADH Hiperuricemia Síndrome hemolítico urémico Hiperamonemia Hipoglicemia Acidose láctica Insuficiência adrenal
Neurológicas	Compressão da medula espinhal Metástases cerebrais e aumento da pressão intracraniana
Cardiovasculares	Derrame pericárdico maligno Síndrome da veia cava superior
Hematológicas	Hiperviscosidade devida a disproteinemia (gamopatia monoclonal) Hiperleucocitose e leucoestase
Respiratórias	Obstrução da via aérea Hemoptise maciça
Urológicas	Obstrução urinária Sépsis urinária Cistite hemorrágica Cistite química Cistite rádica Priapismo
Complicações infecciosas	Neutropenia febril
Reacções anafilácticas associado aos quimioterápicos	

Abreviaturas: SIADH – secreção inapropriada da hormona anti-diurética.

Algumas têm um início insidioso e levam meses a desenvolver-se, enquanto outras manifestam-se em horas causando resultados devastadores como paralisia e morte. Em muitos doentes o cancro não é diagnosticado até surgir a emergência oncológica. Várias síndromes clínicas podem ser evidenciadas antes de ocorrer uma emergência, daí a necessidade de uma análise dirigida do doente incluindo uma monitorização específica do cancro.³

Dado o aumento de incidência de cancro na população geral, combinado com o aumento da sobrevivência e crescentes estratégias de tratamento ambulatorio é imperativo que os cuidados primários e serviços médicos de emergência compreendam e sejam capazes de tratar as emergências associadas ao cancro.⁴

O tratamento definitivo é multidisciplinar, envolvendo cirurgias, radioterapias, oncologistas médicos e outras especialidades. Intervenções prontas podem salvar vidas e poupar doentes ao sofrimento e morbilidade considerável.⁴

EMERGÊNCIAS METABÓLICAS

HIPERCALCEMIA

A hipercalcemia é uma das principais e mais comuns emergências oncológicas. A incidência varia muito e pode ocorrer em até 30% dos doentes com cancro no decurso da sua doença.^{5,6,7} Pode ser o modo de apresentação do cancro, mas é mais comum em doentes

com o diagnóstico estabelecido. Pode ocorrer tanto em tumores sólidos como hematológicos. É mais frequente em cancros da mama, pulmão, linfomas e mieloma múltiplo.⁷

A hipercalcemia associada a tumores pode ser dividida em 3 tipos: hipercalcemia humoral maligna, por produção de substâncias análogas á paratormona; destruição óssea com libertação de citocinas activadoras dos osteoclastos; produção tumoral de análogos de vitamina D.⁸

Hipercalcemia mediada por PTHrP é o principal mecanismo, responsável por 80% dos casos.⁹ O PTHrP funciona como o PTH, causando um aumento da reabsorção de cálcio dos ossos e aumentando a retenção renal de cálcio.¹⁰ Os tumores mais frequentemente associados à produção de PTHrP são os de histologia escamosa como pulmão, esófago, cabeça e pescoço. O carcinoma do ovário, do endométrio e renal também podem produzir hipercalcemia através deste mecanismo.¹⁰ Tumores que produzem PTH e não PTHrP são raros.^{9,11}

As citocinas secretadas (factor de necrose tumoral, interleucina 1, interleucina 6, proteína 1 inflamatória dos macrófagos, e linfotóxina) podem estimular os macrófagos a diferenciar em osteoclastos resultando assim na destruição óssea e hipercalcemia.^{12,13}

A hiperprodução de análogos de vitamina D, incluindo calcitriol, é um

mecanismo comum da hipercalcemia em linfomas, principalmente na doença de Hodgkin e doenças granulomatosas não malignas, ex. sarcoidose.¹⁴ Aproximadamente 15 % dos doentes com cancro e hipercalcemia têm tumores com hiperprodução da forma activa da vitamina D. Os linfomas são as neoplasias que mais frequentemente produzem forma activa da vitamina D. Esta leva a um aumento da reabsorção óssea e absorção intestinal do cálcio, levando a hipercalcemia.¹⁴

Hipercalcemia severa é sinal de pior prognóstico, principalmente se associada a níveis aumentados de PTHrP.^{15,16}

Tumores que metastizam para o osso podem levar à activação celular osteolítica local e produzir hipercalcemia.¹⁷ Exemplos comuns são o cancro da mama, o mieloma múltiplo e linfomas.¹⁸ Outros tumores com alta predilecção para metastização óssea, como o cancro da próstata, estão raramente associados à hipercalcemia, reforçando assim a dependência não só na presença de metástases ósseas mas também na produção de citocinas pelo tumor.⁸

Os sintomas são múltiplos, inespecíficos, e muitas vezes confundida com outras comorbilidades no doente com cancro avançado.¹⁹ Os mais comuns são obstipação, letargia, dor abdominal e poliúria. Intervalo QT encurtado e arritmias podem ocorrer assim como insuficiência renal aguda, coma e morte se medidas de correcção não forem tomadas.⁸ Os sintomas correlacionam-se

com o grau de hipercalcemia e rapidez de instalação.²⁰ Com um nível sérico de cálcio >2.6 mmol/L, a sintomatologia inclui fadiga, malestar, anorexia, náusea, vômito, confusão, dor óssea, poliúria, obstipação e fraqueza. Se os níveis atingirem valores acima dos 3,5 mmol/L prevalece os sintomas neurológicos e os doentes podem apresentar confusão, sonolência, letargia e coma levando a morte.²

O doente está muitas vezes hipovolémico devido a perda excessiva de líquidos e dificuldade na sua ingestão.⁴

O melhor método para diagnóstico da hipercalcemia é o doseamento do nível sérico de cálcio ionizado. O cálcio total não é tão eficaz devido a ligação às proteínas plasmáticas, principalmente albumina que pode afectar o seu nível consideravelmente.⁴

Existem fórmulas para correcção do cálcio de acordo com os níveis de albumina que ajudam no cálculo dos valores aproximados. O cálcio corrigido é calculado de acordo com a seguinte fórmula: $\text{cálcio corrigido} = \text{cálcio total medido} + [0.8 \times (4.0 - \text{albumina})]$. O nível de creatinina, outros electrólitos e fosfatase alcalina devem também ser avaliados. O diagnóstico de hipercalcemia humoral maligna pode ser confirmada demonstrando um nível sérico aumentado de PTHrP.²¹

Apesar de a PTHrP ser o mecanismo principal de hipercalcemia no doente com cancro, o hiperparatiroidismo primário

rio coexistente não é uma entidade rara e deve ser considerada no diagnóstico diferencial.^{9,22} Níveis de PTHrP e PTH devem ser medidos.⁸ Os níveis de PTHrP são úteis na compreensão do mecanismo da hipercalcemia e avaliação do prognóstico e resposta aos bifosfonatos.^{23,24}

Os bifosfonatos podem ser utilizados para prevenir a hipercalcemia e efeitos esqueléticos adversos em doentes com doença metastática óssea.

O tratamento deve abordar os vários mecanismos da hipercalcemia. A melhor

forma é reduzir ou eliminar a doença de base. Hipercalcemia sintomática não tratada constitui uma ameaça à vida e requer intervenção imediata.²⁵

Os componentes chaves são: (1) rehidratação para facilitar a calciurese; (2) inibição da reabsorção óssea e (3) tratamento da causa subjacente.²⁶ As estratégias terapêuticas estão sumarizadas na tabela 2.

A hidratação deve ser corrigida com soro fisiológico, geralmente na razão 200 a 500 mL/hora, dependendo do nível de desidratação, severidade da

Tabela 2. Estratégias terapêuticas da hipercalcemia associada a malignidade²⁶

Tratamento	Regime	Modo de acção	Efeitos laterais/comentários
Solução salina (0.9 %)	200-500 mL/hora (adultos)	Restaura o volume circulante; aumenta a filtração e a calciurese	Risco de sobrecarga de volume: cuidado nos idosos e na IC
Bifosfonatos	Pamidronato (60 a 90 mg IV) (adultos)	Inibe a actividade osteoclástica e previne a reabsorção óssea	Cuidado na insuficiência renal; reacções de fase aguda são comuns
	Zoledronato 4mg /15minutos IV (adultos)		Início de acção curta 48-72h
Calcitonina	4-8 UI/kg cada 6 a 12 horas SC ou IM	Inibe a reabsorção óssea e aumenta a calciurese	Início rápido dentro de 2 horas, redução modesta no nível de cálcio. Pode ocorrer taquifilaxia, hipersensibilidade náuseas, vômitos e dor abdominal
Corticóides	Hidrocortisona IV, 200 a 300 mg durante 3 a 5 dias	Inibe a conversão da 25-(OH) D3 a calcitriol	Pode ser útil na hipercalcemia mediada por calcitriol
Nitrato de gálio	100 a 200 mg /m ² IV por 5 dias (24 horas de infusão)	Inibe a actividade osteoclástica	Pode induzir nefrotoxicidade
Plicamicina	25 µg/kg 4-6 horas	Inibe a síntese do ARN dos osteoclastos	Hepatotoxicidade, mielossupressão, coagulopatia e disfunção plaquetária
Furosemida	Não existe um regime padrão	Diurético	Reservado para o tratamento da sobrecarga de volume. Muito usado mas sem prova do seu papel

Abreviaturas: UI - unidade internacional; IV - intravenoso; SC - subcutâneo; IM – intramuscular; IC – Insuficiência cardíaca.

hipercalcemia, função renal e cardiovascular do doente e depois ajustado para manter um débito urinário entre 100 a 150 mL/h.²⁶

Uma vez atingida a reposição do volume intravascular, os diuréticos de ansa podem ser utilizados para facilitar a excreção de cálcio. Diuréticos tiazídicos devem ser evitados, porque agravam a hipercalcemia.⁸

Uma diurese forçada com um diurético de ansa, a furosemida, é uma estratégia muito usada e recomendada por muitos manuais de texto adultos e pediátricos. Contudo uma revisão recente sugere uma base de evidência limitada para esta abordagem.²⁷ Deve ser reservada para casos de sobrecarga de volume no contexto de rehidratação excessiva com soro fisiológico.²⁶

Os bifosfonatos são os principais agentes no tratamento da hipercalcemia.²⁸ O pamidronato ou o ácido zoledrónico são usados, embora estudos mostram que o ácido zoledrónico seja mais eficaz.²⁹ Estes fármacos controlam a hipercalcemia na maior parte dos casos.^{30,31} Os bifosfonatos bloqueiam a reabsorção óssea osteoclástica e têm revolucionado o tratamento da hipercalcemia da doença maligna.^{32,33} O efeito máximo ocorre 48-72 horas após a administração e o tempo médio para atingir a normocalcemia varia entre 2 a 6 dias.^{9,15,34} A resposta depende do nível de cálcio sérico e do nível de remodelação óssea. Aumentar a dose

geralmente leva a uma resposta superior.

Uma abordagem prática é administrar zoledronato na dose de 4 mg em infusão de 15 a 30 minutos ou pamidronato na dose de 60-90 mg durante 2-4 horas. O zoledronato é 100 vezes mais potente que o pamidronato. Os bifosfonatos inibem a reabsorção óssea mas não inibem a acção renal de PTHrP que causa reabsorção tubular de cálcio. Os doentes com níveis elevados de PTHrP podem beneficiar de doses mais elevadas e infusões frequentes de bifosfonatos associados com terapêutica adjuvante.²⁶

A calcitonina é um regulador natural da homeostasia do cálcio secretado pelas células parafoliculares C da tiróide. Inibe a reabsorção óssea e promove a excreção renal de cálcio e fosfato.³⁰ Pode ser usada nas primeiras 12 a 24 horas, mas o seu efeito é modesto e ocorre taquifilaxia. Pode ser útil nos casos severos que requer uma descida imediata do cálcio (doentes com convulsões ou arritmias).⁸ A calcitonina de salmão (administrado numa dose de 4-8 UI/kg SC ou IM 2-4 vezes/dia) causa uma redução rápida no cálcio sérico dentro de 2 horas com um pico de resposta entre 12 a 24 horas.

Os corticóides inibem a conversão mediada pela alfa1-hidroxilase da 25-hidroxivitamina D3 a calcitriol. Hipercalcemia mediada por calcitriol associada a LH e LNH podem responder

a corticoterapia. A dose ótima é desconhecida, contudo, a hidrocortisona 200-300 mg endovenoso durante 3-5 dias pode ser usada.³⁵

O nitrato de gálio, originalmente desenvolvido como um agente anti-tumoral, inibe a actividade osteoclástica e aumenta a cristalização das hidroxiapatites, reduzindo a solubilidade mineral óssea.³⁶ Induz normocalcemia em 70-80% dos doentes e tem sido observada uma eficácia superior comparada à calcitonina, etidronato e mais recentemente ao pamidronato.^{37,38} A sua utilidade é limitada pela necessidade de administração contínua durante 5 dias, nefrotoxicidade e pequeno numero de doentes (<150 doentes) tratados em estudos clínicos.²⁶

A plicamicina (mitramicina) reduz o cálcio sérico através da inibição da síntese de ARN osteoclástica.³⁹ É administrado por infusão intravenosa, 25 µ/kg durante 4-6 horas. Causa uma queda rápida no cálcio sérico em 12 horas após a administração com um pico entre 48 e 72 horas. O seu uso é limitado pelos efeitos colaterais incluindo náusea, toxicidade hepática, supressão da medula óssea, disfunção plaquetária e múltiplos factores de coagulação.²⁶

Diálise é geralmente reservada para os doentes com hipercalcemia severa. Pode ser apropriada nos doentes com insuficiência renal ou insuficiência cardíaca congestiva quando a hidratação

agressiva e o uso de bifosfonatos não podem ser utilizados com segurança.^{40,41}

O tratamento da doença subjacente com quimioterapia e radioterapia pode controlar com sucesso a hipercalcemia nos casos em que existe uma terapêutica eficaz.^{4,42}

SÍNDROME DE LISE TUMORAL (SLT)

É uma emergência oncológica ameaçadora de vida caracterizada por anormalidades metabólicas: hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipercalcemia e hipocalcemia. Resulta da libertação rápida de metabolitos intracelulares (ácidos nucleicos, proteínas, fósforo e potássio) a partir de células malignas lisadas.^{43,44} Está muitas vezes associado ao linfoma não Hodgkin (LNH), particularmente o linfoma de Burkitt e leucemias (LMA e LLA) após o início da quimioterapia.^{44,45}

Estas alterações metabólicas predis põem a toxicidades clínicas como insuficiência renal, arritmias cardíacas, convulsões, complicações neurológicas e morte súbita. A principal causa de morte nestes doentes é arritmias relacionadas a distúrbios electrolíticos e insuficiência renal.²

A precipitação de cristais de ácido úrico pode ocorrer em vários órgãos, incluindo o rim (causando insuficiência renal), sistema de condução cardíaca (causando arritmias) e as junções articulares (causando episódios agudos de gota).⁸

EMERGÊNCIAS ONCOLÓGICAS

A hipercalcemia severa aguda pode causar arritmia ameaçadora de vida.⁸

Segundo Michallet e colaboradores, 2005⁴⁶ e Coiffier e colaboradores, 2008⁴⁵

factores de risco para SLT incluem: idade, tipo de malignidade, carga tumoral (estadio/LDH), contagem de leucócitos e compromisso da função renal.

Tabela 3. Recomendações profiláticas do SLT baseada no risco⁴⁴

Doença de baixo risco	Doença de risco intermediário	Doença de alto risco
TS	N/A	N/A
MM	N/A	N/A
LMC	N/A	N/A
LNH indolente	N/A	N/A
LH	N/A	N/A
LLC	N/A	N/A
LMA e leucócitos <25 x 10⁹/L e LDH <2 x LSN	LMA com leucócitos 25-100 x 10 ⁹ /L LMA e leucócitos <25x 10 ⁹ /L e LDH ≥ 2 x LSN	LMA e leucócitos ≥100 x 10 ⁹ /L
LNH grau intermediário no adulto e LDH <2 x LSN	LNH grau intermediário no adulto e LDH ≥ 2 x LSN	N/A
LAGC nos adultos	LAGC estadio III/IV na criança	N/A
N/A	NHL grau intermediário e estadio III/IV na criança, com LDH <2 x LSN	N/A
N/A	LLA e leucócitos <100x10 ⁹ /L e LDH <2 x LSN	LLA e leucócitos ≥100x10 ⁹ /Le/ou LDH ≥2x LSN
N/A	LB e LDH <2 x LSN	LB estadio III/IV e/ou LDH ≥ 2 x LSN
N/A	LL estadio I/II e LDH <2 x LSN	LL estadio II/IV e/ou LDH ≥2x LSN
N/A	N/A	DRI com disfunção e/ou envolvimento renal DRI com ácido úrico, potássio e/ou fosfato >LSN
Recomendações profiláticas		
Monitorização	Monitorização	Monitorização
Hidratação	Hidratação	Hidratação
+/- Alopurinol	Alopurinol	Rasburicase

Abreviaturas: N/A - não aplicado; LSN - limite superior do normal; TS – tumores sólidos; MM – mieloma múltiplo; LMC – leucemia mielóide crónica; LNH – linfoma não Hodgkin; LH – linfoma Hodgkin; LLC – leucemia linfóide crónica; LMA – leucemia mielóide aguda; LDH – lactato desidrogenase. LAGC – linfoma anaplástico de grandes células; LLA – leucemia linfoblástica aguda; LB – linfoma/leucemia de Burkitt; LL – linfoma linfoblástico; DRI – doença de risco intermediário.

Um consenso internacional com um painel de peritos na patofisiologia, profilaxia e tratamento do SLT desenvolveu um modelo de classificação de risco (baixo, intermediário, alto risco) e recomendações de profilaxia⁴⁴ (tabela 3).

Os sinais e sintomas da SLT estão relacionados com as alterações electrolíticas subjacente e não são específicas desta síndrome.^{2,8}

As alterações metabólicas podem ocorrer individualmente ou simultaneamente. A hipercalemia pode resultar em arritmia cardíaca letal, hiperfosfatemia e a hiperuricemia em insuficiência renal aguda devido a precipitação de cristais de ácido úrico ou de fosfato de cálcio nos túbulos renais, a hipocalcemia pode causar câibras musculares, arritmia cardíaca e tetania.⁴³

Os sintomas podem ocorrer espontaneamente ou serem precipitados pela quimioterapia citoredutora e requerem reconhecimento atempado e tratamento agressivo.⁴⁴ As complicações resultantes

do SLT podem comprometer o uso da posterior quimioterapia^{47,48,49} e ter um impacto na morbilidade e mortalidade.⁴⁴

A SLT foi definida por critérios clínicos e/ou laboratoriais por Hande e Garrow⁵⁰ e aperfeiçoado posteriormente por Cairo e Bishop (quadro 1).^{8,54}

O seu diagnóstico requer um alto nível de suspeição porque os sintomas iniciais são inespecíficos.^{2,4} O reconhecimento dos riscos e a prevenção são pontos-chave na sua abordagem.

Um electrocardiograma deve ser obtido em todos os doentes com anormalidades electrolíticas para excluir arritmias e anormalidades da condução.⁴ Os doentes em risco devem ser identificados e tomadas medidas de profilaxia⁴⁸ para antecipar e prevenir o SLT.⁴ É essencial minimizar ou eliminar os factores de risco associados ao SLT agudo, evitar a administração de agentes nefrotóxicos, corrigir a depleção de volume, controlar terapêuticas existentes que podem contribuir para distúrbios electrolíticos e evitar fármacos que

Quadro 1. Classificação clínica e laboratorial de Cairo-Bishop

SLT laboratorial

Ácido úrico \geq a 8 mg/dL (\geq 476 μ mol/L) ou 25% de aumento do valor base

Potássio \geq a 6 mEq/L (\geq 6 mmol/L) ou 25% de aumento do valor base

Fósforo \geq 6.5 mg/dL (\geq 2.1 mmol/L) ou 25% de aumento do valor base

Cálcio \leq 7 mg/dL (\leq 1.75 mmol/L) ou 25 % de diminuição do valor base

SLT clínica

Creatinina \geq 1.5 vezes o limite superior do normal

Arritmia cardíaca ou morte súbita

Convulsões

Nota: duas ou mais alterações laboratoriais dentro de 3 dias antes ou 7 dias após terapêutica citotóxica.

bloqueiam a reabsorção tubular de ácido úrico.⁵¹ Está indicada medições dos electrólitos séricos, ácido úrico, fósforo, cálcio, e creatinina intervalar durante 3 a 4 dias após o início da quimioterapia em doentes de alto risco. Outras monitorizações são opcionais e dependem da condição clínica do doente.^{52,53}

Em doentes de alto risco a hidratação deve ser iniciada 24 a 48 horas antes da quimioterapia e continuada durante o tratamento com alopurinol profiláctico.⁵¹

O alopurinol previne a formação de ácido úrico através da inibição da xantina oxidase. A dose padrão diária é de 300-900 mg. Em doentes com insuficiência renal deve ser reduzida a dose em relação à *clearance* da creatinina, e em doentes em hemodiálise uma redução até 50%.

A rasburicase, uma forma recombinante da urato oxidase, é activa na prevenção do desenvolvimento da hiperuricemia em doentes de alto risco de SLT e pode ser um bom substituto do alopurinol. Actua catalisando a reacção enzimática do ácido úrico a alantoína, um metabolito que é 5 a dez vezes mais solúvel na urina do que o ácido úrico.²

A diálise está recomendada nos casos de hiperfosfatemia severa (> 10.2 mg/dL) com hipocalcemia sintomática, hipercalemia persistente, azotemia, hiperuricemia, oligoanúria ou acidose refractária ou sobrecarga de volume.²

As recomendações de profilaxia baseadas no risco de SLT, segundo M.

S. Cairo e colaboradores 2010, estão sumarizados na tabela 3.⁴⁴

Doentes com **baixo risco** de SLT devem ser monitorizados para o desenvolvimento do SLT e complicações; devem receber uma hidratação normal e nenhuma profilaxia para a hiperuricemia, excepto nos casos de sinais de alterações metabólicas, doença volumosa e/ou avançada e/ou doença altamente proliferativa, em que o alopurinol deve ser adicionado. Recomendação nível B.

Doentes com **risco intermediário** devem ser monitorizados para SLT e complicações, hidratação aumentada (3L/m²/dia) e administração de alopurinol (100-300mg, por via oral, 8/8horas diariamente) sem necessidade de alcalinização. Recomendação nível B.

Doentes de **alto risco** devem ter uma monitorização apertada, hidratação aumentada (3L/m²/dia) a menos que haja evidência de insuficiência renal e oligúria, e rasburicase (0.1-0.02 mg/kg) em dose e repetida somente se clinicamente necessário.

Em doentes com distúrbio da glicose-6-fosfato-desidrogenase, está contraindicado a rasburicase e deve ser utilizado o alopurinol. Recomendação nível A.

A SLT é melhor tratada proactivamente, antecipando a sua ocorrência e tomando medidas de profilaxia. Doentes com SLT estabelecida necessitam de internamento

hospitalar e podem precisar de monitorização cardíaca.⁴ A medida mais importante é a hidratação adequada, com o objectivo de assegurar um débito urinário de 100 mL/m²/hora ou superior

se não houver limitação cardíaca.^{4,8} A alcalinização da urina pode ser benéfica, porque o ácido úrico é mais solúvel na urina alcalina, mas a solubilidade da xantina e da hipoxantina diminui com a

Tabela 4. Tratamento de distúrbios metabólicos associados ao SLT⁸

Problema	Intervenção	Doses	Comentários
Insuficiência renal e hipovolemia	Fluidos intravenosos	Soro fisiológico, 3 L/m ² /dia (200 mL/kg/dia)	Usar com cautela se história de insuficiência cardíaca
	Diálise	—	Doentes com insuficiência renal oligúrica que não respondem a fluidoterapia intravenosa
Hiperuricemia	Alopurinol	100 mg/m ² por via oral a cada 8 horas (10 mg/kg/dia dividido em 3 doses) ou 200-400 mg/m ² /dia intravenoso em doses dividida a cada 8-12 horas; doses comumente usadas incluem 600 mg inicialmente seguido de 300 mg/dia	Reduzir a dose na insuficiência renal; interações multimedicamentosas (6 mercaptopurina e azatioprina); alopurinol intravenoso deve ser usado apenas nos doentes incapazes de fazer a medicação oral
	Rasburicase	0.05 – 0.2 mg/kg/dia oralmente ou intravenoso	Contra-indicada na deficiência de glicose 6 fosfato; risco de sensibilização e reacções alérgicas; caro
Hiperfosfatemia (nível de fosfato > 6.5 mg/mL [>2.1 mmol/L])	Diminuição de ingestão de fosfato	—	Dieta pobre em fosfato; líquidos intravenosos livres de fósforo
	Quelantes de fosfato (hidróxido de alumínio)	50 – 150 mg/kg/ dia por via oral	Podem interferir com a absorção dos fármacos
Hipercalemia	Diálise	—	Se não resposta ao tratamento médico
	Insulina (regular)	10 unidades intravenoso	—
	Dextrose (50%)	50-100 mL intravenoso	—
	Gluconato de cálcio (10%)	10-20 mL (100-200 mg) intravenoso	Não administrar com o bicarbonato; usar se arritmias ou alterações ECG; repetir se necessário
	Bicarbonato de sódio	45 mEq intravenoso (1 ampola de 7.5% de NaHCO ₃)	Usar se acidose; pode repetir em 30 minutos
	Sulfonato polistereno de sódio	15-30 g a cada 6 horas oralmente (ou rectal)	Pode ser usado com sorbitol
Hipocalcemia	Albuterol	2.5 mg inalados	Para hipercalemia severa
	Diálise	—	Hipercalemia severa não responsiva a outras medidas. Insuficiência renal; sobrecarga de volume
	Gluconato de cálcio (10%)	5 – 20 mL (50-200 mg) intravenoso	Somente se sintomático; repetir se necessário; utilizar com cautela nos doentes com hiperfosfatemia severa

alcalinização da urina podendo precipitar nos túbulos renais se utilizada alopurinol⁵⁴

Uma vez assegurada uma boa hidratação os diuréticos de ansa podem ser utilizados cautelosamente se necessário para aumentar o débito urinário.⁴

A *hiperuricemia* é tratada semelhante às medidas profiláticas, resumo do tratamento na tabela 4.^{8,43}

A *hiperfosfatemia* é tratada restringindo a ingestão de fosfato e com o uso de quelantes de fosfato oral (ex. hidróxido de alumínio) e em casos extremos a diálise.^{4,8}

A *hipercalcemia* é tratada com o gluconato de cálcio, insulina e dextrose, e sulfonato poliestereno de sódio associado a uma hidratação e diurese adequada.⁸ O gluconato de cálcio e bicarbonato de sódio devem ser usados em adição à insulina, dextrose e sulfonato polistereno de sódio em hipercalcemia severa e hipercalcemia associada a distúrbios de condução. Doentes com hipercalcemia e insuficiência renal ou sobrecarga de volume necessitam de hemodiálise.⁴

A *hipocalcemia* não necessita de ser tratada, a menos que sintomática.⁴

A *diálise* está indicada nos casos severos, incluindo doentes com insuficiência renal oligúrica, insuficiência cardíaca congestiva, ou hipercalcemia severa e em doentes que não respondem à terapêutica médica.⁴

HIPONATREMIA

Hiponatremia é provavelmente o distúrbio metabólico mais comum em doentes hospitalizados, incluindo doentes com cancro.^{43,55} A sua causa é multifactorial^{52,56}, sendo a síndrome de secreção inapropriada da hormona antidiurética (SIADH), a causa mais comum no doente com cancro. A hiponatremia pode ser classificada como ligeira se o nível de sódio estiver entre os 135 e 131 mmol/L, moderada entre os 130 e 126 mmol/L, e severa se menor que 125 mmol/L.⁵⁷ Hiponatremia severa pode ser ameaçadora de vida, especialmente se o início é agudo.

A SIADH no doente com cancro pode ser provocada pelo próprio tumor ou pela quimioterapia usada no seu tratamento. Vários tipos de tumores podem produzir hormona antidiurética (ADH), mas é mais frequente no carcinoma de pequenas células do pulmão. Outros tipos de tumores do pulmão, duodenais, pancreáticos, genitourinários, e cabeça e pescoço também podem produzir ADH ectópica. Casos mais raros de SIADH têm sido reportados em linfomas, sarcomas e timomas.⁵⁷ Certos quimioterápicos, como a cisplatina,⁵⁸ ifosfamida e vincristina podem estimular a produção excessiva de ADH ou aumentar a sua actividade.⁸

O péptido tipo vasopressina produzida pelos tumores leva a um excesso de reabsorção renal de água, com expansão de volume plasmático e

consequente redução da secreção de aldosterona e perda progressiva de sal na urina. Assim a patogénese da hiponatremia na SIADH envolve, retenção de água (hiponatremia dilucional) e a perda de sódio na urina.⁴³

Os sinais e sintomas da hiponatremia estão relacionados com a severidade e rapidez da sua instalação. Hiponatremia ligeira manifesta-se como cansaço excessivo, dificuldade na concentração e memória, cefaleias e câibras musculares. Hiponatremia severa pode manifestar-se com sintomas neurológicos difusos incluindo confusão, halucinações, convulsões, coma e morte.⁸

A SIADH é diagnosticada quando um doente clinicamente euvolémico, com função adrenal e tiróideia normal tem uma osmolaridade sérica efectiva diminuída, inferior a 275 mOsm/kg e uma osmolalidade urinária superior a 100 mOsm/kg de água. Em adição o sódio urinário deve ser superior a 40 mmol/L.⁵⁷ Outros achados incluem ácido úrico sérico inferior a 4 mg/dL⁵⁹ e *BUN* (Blood Urea Nitrogen) menor que 10 mg/dL. A fracção de excreção de sódio é tipicamente superior a 1%, e a da ureia superior a 55%. Os níveis de ADH não são avaliados por rotina, mas estão tipicamente elevados.⁸

O tratamento definitivo reside na remoção da causa subjacente. Se a hiponatremia for assintomática, é apropriado pesquisar a causa antes de iniciar o tratamento. Muitas vezes, é possível

remover a causa nos doentes com cancro através da ressecção do tumor ou descontinuação do agente quimioterápico responsável. Nos casos de hiponatremia sintomática, um tratamento atempado é mandatório.⁸ Se os sintomas forem ligeiros é suficiente a restrição de fluidos para cerca de 0.5 a 1 L de água livre por dia mais uma ingestão aumentada de sal e proteínas.⁸

A sua correcção torna-se numa emergência quando o nível sérico de sódio cai para abaixo dos 120-115 mEq/L.⁴³ Em caso de sintomatologia severa, o sódio sérico deve ser reposto usando cautelosamente uma solução salina hipertónica a 3%. A correcção rápida da hiponatremia, especialmente se de longa duração pode resultar em mielinose pontina central (MPC), uma condição neurológica debilitante que se manifesta vários dias mais tarde. É caracterizado por quadriparésia espástica, paralisia pseudobulbar, coma e morte.⁶⁰ É recomendado que o sódio sérico seja corrigido não mais que 8 a 10 mmol/L em 24 horas ou menos de 18 mmol/L nas primeiras 48 horas.⁶¹

Em doentes sintomáticos com hiponatremia com mais de 48 horas de evolução, a correcção dos níveis séricos de sódio deve ser lenta (1.5 – 2 mEq/L/h) e não deve exceder 12 a 15 mEq/L nas primeiras 24 horas. Se o doente tem sintomas neurológicos a adição de furosemda intravenosa a cada 4 horas aumenta a excreção de água livre

quando soluções salinas são administradas. O uso de furosemida para induzir a diurese é actualmente considerado controverso e é recomendado que não seja utilizada com a solução salina a 3%.⁸

A maioria dos doentes melhora só com a restrição hídrica, contudo a adesão pode ser fraca porque o ADH também estimula a sede. A demeclociclina (300 a 600 mg, oral, 2 vezes por dia), um antagonista do receptor V2 da vasopressina, interfere com a resposta do túbulo colector à AVP e pode ser usada em doentes com SIADH crónica que não são controlados só com restrição hídrica.⁵²

A hipomagnesemia pode estar associada à hiponatremia na nefropatia perdedora de sódio devida à cisplatina. Esta é tratada com magnésio oral ou parentérico dependendo da severidade do distúrbio.⁴³

EMERGÊNCIAS NEUROLÓGICAS

COMPRESSÃO DA MEDULA ESPINHAL (CME)

Aproximadamente 10% dos doentes com compressão da medula espinhal, esta é a primeira manifestação da doença. Por outro lado, cerca de 2,5-6% dos doentes com cancro apresentam compressão da medula espinhal durante a evolução da sua doença,^{2,62,63} 5-10% de todos os doentes cancro.²

É um problema relativamente comum e uma verdadeira emergência oncológica.⁴

O diagnóstico precoce é extremamente importante para prevenir compromissos neurológicos futuros e a qualidade de vida.

A compressão é mais frequente quando a doença metastiza para a coluna com a sua destruição e subsequente progressão para o espaço epidural e compressão da medula espinhal. Raramente os tumores metastizam directamente para o tecido epidural ou intradural. Todos os tipos de tumores tem o potencial de causar CME, mas a mama, a próstata e o pulmão são responsáveis por aproximadamente 15 a 20% cada um; O LNH, o carcinoma renal e o mieloma são responsáveis por 5 a 10% cada.^{4,64} A sobrevivência após o diagnóstico de CME é curta, principalmente se paralisia estiver presente ou não houver resposta terapêutica eficaz.^{62,65} O estado neurológico no momento do diagnóstico e o tempo de desenvolvimento dos sintomas são importantes factores de prognóstico. O resultado funcional é melhor se o desenvolvimento dos sintomas for lento.^{66,67}

A compressão da medula espinhal não é imediatamente ameaçadora de vida a menos que envolva o nível C3 ou superior, mas pode levar a morbilidade profunda e permanente. A paraplegia ou perda do controle esfíncteriano ou ambos não só diminui a qualidade de vida do doente como predispõe a complicações posteriores como a

trombose venosa, úlcera de decúbito e a obstrução urinária.²⁵

A CME frequentemente ocorre por tumor metastático que atinge os corpos vertebrais via disseminação hematogênea com erosão secundária para o espaço epidural causando compressão da medula espinhal.⁸ Aproximadamente 15% dos casos ocorre quando a lesão paravertebral dissemina para o canal espinhal através do buraco intervertebral e comprime directamente a medula espinhal. Este mecanismo é mais frequente em neuroblastomas e linfomas.⁶⁸ Lesões metastáticas podem também causar CME por destruição do osso cortical com destruição vertebral e deslocação de fragmentos ósseos para o espaço epidural. Em casos raros as metástases ocorrem directamente na medula espinhal e meninges.^{68,69} Compressão aguda causa oclusão do plexo venoso epidural, comprometendo a barreira hemática da medula espinhal, resultando em inflamação e edema vasogénico. Nesta fase, a lesão medular pode muitas vezes ser revertida por corticoesteróides. Quando o fluxo arterial é prejudicado devido a compressão, resulta isquemia, enfarte e danos irreversíveis da medula. Múltiplos mediadores inflamatórios e citocinas podem aumentar o edema e a isquemia e finalmente resultar em lesão neuronal irreversível.⁷⁰

A dor nas costas é o sintoma primário e precoce da CME e ocorre em cerca de

90% dos casos.^{2,71} Em 80% de todos os casos de CME existe um diagnóstico prévio de doença maligna,⁷² embora em 5 a 15% dos casos a CME é a apresentação inicial da malignidade.⁷³ A dor pode estar presente meses antes da compressão ser diagnosticada ou outros sinais neurológicos surgirem. Pode aumentar durante a noite, não aliviar com os analgésicos comuns e agrava-se com a posição deitada ou com manobras que aumentam a pressão do espaço epidural, tais como tosse, espirro ou esforços.² A natureza da dor pode variar com o local, e ser radicular ou referida.⁷⁴ O local mais comum de CME é a coluna torácica seguida da região lombo sacral e mais raro a coluna cervical. Múltiplos níveis estão envolvidos em mais de metade dos doentes. O cancro da mama e pulmão tendem a metastizar mais frequentemente para a medula torácica, enquanto que os carcinomas pélvicos e do cólon tendem a metastizar para a coluna lombosagrada.⁶⁴ Outros sintomas na apresentação incluem fraqueza motora, défices sensorial e disfunção autonómica.

Na síndrome da cauda equina os doentes apresentam-se com sensibilidade diminuída nas nádegas, face posterior das coxas e região perineal, e podem também apresentar retenção urinária e incontinência.^{64,74}

A severidade da CME pode ser graduada de acordo com vários sistemas. Um dos mais utilizados é o

sistema de graduação de Frankel que classifica cada caso numa de 5 categorias: (a) paraplegia completa (b) somente alteração da função sensorial (c) não deambulação (d) deambulação e (e) sem sinais ou sintomas neurológicos. O índice de Barthel também inclui a avaliação da função vesical e intestinal.^{64,75}

Dor óssea nas costas num doente com cancro conhecido deve ser considerada em risco de CME até prova em contrário.^{63,68,71,76}

A história clínica e o exame físico são cruciais no diagnóstico. O exame neurológico ajuda na definição da área a ser estudada por imagem. Alterações motoras, sensoriais e autonómicas devem ser cuidadosamente exploradas. A maioria dos doentes tem alterações no Rx da coluna, como destruição óssea, perda do pedículo, colapso vertebral ou massas do tecido mole paravertebral.

A ressonância magnética (RM) é o *gold standard* no diagnóstico da CME com uma sensibilidade de 93% e especificidade de 97 % e uma acurácia global de 95%. A RM define a área de compressão e ajuda no planeamento do campo de radiação.² Se a RM estiver contra-indicada ou não disponível a tomografia computadorizada (TC) pode ser uma alternativa.^{4,69}

Na suspeita clínica a ausência de défices neurológicos não deve impedir investigações posteriores, mas pode alterar a urgência da avaliação. Défices

neurológicos necessitam de uma avaliação imagiológica urgente antes da lesão nervosa se tornar permanente. É necessária uma imagem de toda a coluna vertebral, mesmo se achados clínicos negativos, pois cerca de 1/3 dos doentes tem mais do que um local de compressão.^{77,78,79}

É fundamental o reconhecimento e diagnóstico precoce da CME, em doentes com cancro e metástases ósseas ou alto risco de as desenvolver. Os doentes com cancro e dor nas costas devem estar informados dos sintomas iniciais de CME, o que fazer e a quem contactar se sintomas se desenvolverem ou agravarem enquanto aguardam por investigação ou tratamento.⁸⁰

A CME tem um mau prognóstico, com uma expectativa de vida de 3 meses ou menos no entanto, a qualidade de vida durante este tempo pode ser melhorada pelos cuidados de saúde especializados.⁸⁰

O objectivo do tratamento é a preservação da função neurológica e alívio da dor.² O tratamento deve ser iniciado logo que possível, de preferência após obtenção de estudos de imagem.⁴ Os glucocorticóides devem ser administrados imediatamente mesmo antes da imagem.⁴ Os esteróides reduzem o edema vasogénico e a inflamação e parecem ter efeitos tumorocidas nas leucemias, linfomas e ocasionalmente no cancro da mama.⁷⁷ Actualmente não existe um consenso na dose dos

glicocorticóides, mas a dexametasona é tipicamente administrada em bólus intravenoso de 10 a 16 mg, seguido de 4 a 6 mg em intervalos de 4 horas mantida até completar a radioterapia, seguida de redução progressiva.^{4,64,77} A radioterapia tem um papel fundamental no tratamento da CME. Embora não exista um consenso nos esquemas e dose, o tratamento habitualmente deve abranger 1 a 2 corpos vertebrais acima e abaixo do local de compressão e são administrados 30 Gys em 10 frações.⁸ No passado a radioterapia e os corticóides foram o padrão de tratamento da CME, contudo o papel da cirurgia tem-se tornado evidente. Patchell e colaboradores, 2005⁸¹ demonstraram que doentes com défices neurológicos, resultados funcionais, incluindo a capacidade de deambulação e manutenção da continência, são melhores nos doentes que foram submetidos a cirurgia de descompressão seguido de radioterapia comparado com os que receberam apenas radioterapia. A cirurgia descompressiva com ressecção tumoral máxima seguida de radioterapia deve ser considerada em doentes que preenchem os critérios estabelecidos por Patchell.^{69,81} Quando existe uma grande instabilidade da medula, sintomas rapidamente progressivos, sintomas progressivos durante a radioterapia ou quando é necessária tecido para diagnóstico, o doente deve ser avaliado

por cirurgião experiente em cirurgia da coluna.^{82,83}

METÁSTASES CEREBRAIS E AUMENTO DA PRESSÃO INTRACRANIANA

Metástases intracranianas ocorrem num quarto dos doentes que morrem de cancro.⁸⁴ A incidência varia com o tipo de tumor, sendo o cancro do pulmão o mais comum, seguido da mama e melanoma. Cancro do pulmão e melanoma tendem a apresentar-se com lesões múltiplas, enquanto tumores da mama, cólon e renais tendem a apresentar-se com lesões únicas.^{125,126} Estas lesões acarretam défices neurológicos, convulsões e aumento da pressão intracraniana (PIC). Doentes não tratados têm uma sobrevivência média global de 4 semanas. O prognóstico é dependente do estado de performance de Karnofsky, presença de doença sistémica e tumor primário.⁸⁵ As metástases cerebrais originam-se da disseminação hematógena do tumor e a sua distribuição no cérebro está de acordo com o fluxo sanguíneo regional.⁸⁵

Aproximadamente 90% são encontradas na região supratentorial, no bordo dos territórios das artérias major e na junção da camada cinzenta e branca.⁸⁶ A principal causa de aumento da PIC é o edema cerebral. O edema vasogénico ocorre quando a barreira hematoencefálica é quebrada pelo tumor.

Cerca de 75% dos doentes com metástases cerebrais tem sintomas

neuroológicos na altura da sua detecção. Os sintomas variam significativamente e dependem da localização e o tipo de lesões. A apresentação mais comum é o início subagudo de cefaleias em aproximadamente 50 % dos casos,⁸⁷ pode ocorrer também défices neuroológicos, convulsões incluindo estado epilético, alterações neurocognitivas ou uma combinação destas. Geralmente surgem sinuosamente durante dias a semanas, podendo ser agudos na presença de hemorragia dentro das lesões, que ocorre mais frequentemente no melanoma, coriocarcinoma, carcinoma renal e da tireóide.⁸⁵

As lesões metastáticas tornam-se uma emergência oncológica na presença do aumento da PIC e estado epilético.

Sintomas da PIC aumentada incluem cefaleias, náusea e vômito. As cefaleias tendem a agravar no início da manhã e na posição supina. A detecção de edema

da papila no exame físico indica aumento da PIC. A tríade de sinais referidos como resposta de *Cushing* (hipertensão com pressão de pulso elevada, bradicardia e frequência respiratória elevada) é um efeito tardio e necessita de ser avaliado rapidamente.⁸

A RM com contraste é o exame diagnóstico mais sensível e específico.^{8,85,88} A TC pode ser usada se a RM está contra-indicada ou não disponível, mas é menos sensível, especialmente se o tumor for pequeno ou localizado na fossa posterior.^{8,85,89}

As metástases cerebrais têm um mau prognóstico na maioria dos doentes com tumores sólidos e muitas vezes ocorrem no contexto de doença sistémica disseminada.

O tratamento apropriado baseia-se no alívio dos sintomas e nalguns doentes seleccionados tratamento agressivo dirigido às metástases.

Tabela 5. Tratamento das metástases cerebrais e aumento da pressão intracraniana⁴

Problema	Intervenção	Dose e comentários
Hipertensão intracraniana	Dexametasona; outros corticóides podem ser usados em doses equipotentes	4 a 16 mg diário em doses divididas. Doses maiores podem ser usadas inicialmente se o doente estiver muito sintomático
	Manitol	1 g/kg IV; pode ser seguido de 0.25 a 0.5 mg/kg a cada 3 a 6 horas. Não recomendado para uso por rotineiro
Convulsões (estado epilético)	Lorazepam	0.1 mg/kg IV a 2 mg/minuto até 4 mg
	Fenitoína	20mg/kg IV a 50 mg/minuto
	Fosfenitoína	20 mg/kg equivalentes de fenitoína a 150 mg equivalentes de fenitoína/minuto
Tumor intracraniano	Radioterapia	Radioterapia total e radiocirurgia estereotática
	Cirurgia	Principalmente se metástases solitárias, oligometástases (<3) ou metástases na fossa posterior

Abreviaturas: IV – intravenoso.

Nas crises convulsivas os anticonvulsivantes de nova geração não indutores enzimáticos (levetiracetam, a lacosamida e a pregabalina) são melhor tolerados e tem menos riscos de interações farmacológicas. Embora a profilaxia das convulsões seja utilizada não existe evidência que suporta esta prática, contudo nas situações de metástases hemorrágicas em que as convulsões são frequentes é prudente o uso de profilaxia.⁹⁰

Nos casos de estado epiléptico o tratamento consiste em Lorazepam, Fenitoína ou Fosfenitoína.^{4,85}

O edema vasogénico e aumento da PIC é tratado com corticosteróides, geralmente a dexametasona que é o esteróide mais solúvel.^{4,90} Os corticoesteróides parecem restaurar a permeabilidade capilar e reduzir o edema peritumoral e assim a compressão cerebral local aliviando os sintomas. O seu efeito é observado em menos de 24 horas mas o efeito completo só é atingido ao fim de vários dias.

Não existe um consenso na dose, habitualmente varia entre 10 a 24 mg de bólus intravenoso seguido de 4 mg cada 6 horas.^{4,85}

O manitol e a hiperventilação podem ser usados para prevenir a herniação nos casos mais graves. O manitol é administrado em bólus intravenoso ou em infusão contínua.⁸ A intubação e o controlo da hiperventilação levam a um

decréscimo rápido do edema cerebral.⁸ O efeito do manitol e da hiperventilação são transitórios e não são terapêuticas definitivas, devem ser reservados para doentes com deterioração clínica rápida.⁸⁶

Uma vez controlado o doente com tratamento sintomático deve ser planeado o tratamento direccionado à lesão metastática.⁹⁰ Modalidades de tratamento definitivas incluem a radioterapia cerebral total, cirurgia ou radiocirurgia estereotática. A cirurgia e radiocirurgia são usadas em doentes seleccionados com doença oligometastática, boa performance e doença sistémica controlada.

A radioterapia cerebral total é o tratamento clássico nas metástases múltiplas ou tumores excessivamente grandes para cirurgia ou radiocirurgia estereotática. Geralmente melhora a sobrevivência média em 3 a 6 meses comparado com 1 a 2 meses só com cuidados de suporte.^{85,86}

A quimioterapia tem um efeito modesto nestes casos.⁹⁰ Pode ser usada em tumores quimiosensíveis como os carcinomas de células germinativas, linfomas ou carcinoma de pequenas células do pulmão ou casos em que a radioterapia não é uma opção.⁸

EMERGÊNCIAS CARDIOVASCULARES

DERRAME PERICÁRDICO MALIGNO

Doentes com cancro podem desenvolver derrame pericárdico como resultado de metástases, ou extensão directa do tumor ao pericárdio e como consequência do tratamento.⁹¹

Neoplasias primárias do pericárdio são raras.⁹² A maioria dos derrames pericárdicos são pequenos e assintomáticos, e não acarretam um pior prognóstico.⁸ Derrames maiores podem ser assintomáticos se o acúmulo for lento. Derrame rapidamente progressivo pode levar a tamponamento cardíaco mesmo com pequenas quantidades.^{92,93} Em doentes com cancro, dois mecanismos podem levar à acumulação de líquido no espaço pericárdico, obstrução da drenagem linfática ou excesso de secreção de líquidos a partir de implantes tumorais nas superfícies pericárdicas.² Os derrames pequenos são na sua maioria assintomáticos.⁴ Os sintomas incluem dispneia, tosse, dor torácica, disfagia, soluços e rouquidão.⁹⁴ Os achados físicos mais frequentes são taquicardia, apagamento dos sons cardíacos, distensão venosa jugular, edema dos membros superior e inferior e pulso paradoxal.⁴

A tríade clássica de Beck do tamponamento cardíaco (distensão venosa do pescoço, precórdio silencioso e hipotensão) é raramente vista nas doenças malignas, dada a acumulação subaguda do líquidos na maioria das vezes. Os doentes tipicamente têm

dispneia, desconforto torácico e pulso paradoxal.^{95,96}

O ECG mostra complexos de baixa voltagem com alterações do segmento ST-T inespecíficas.^{94,100} Alternâncias eléctricas podem ser vistos nos doentes com grande derrame pericárdico mas não é diagnóstico do tamponamento cardíaco.⁹²

O ecocardiograma é útil no diagnóstico do derrame, determinação da sua etiologia e serve de guia na drenagem do líquido para aliviar os sintomas.^{94,97} Geralmente, não existe vantagem em drenar derrames assintomáticos mesmo de grande volume.⁹⁸

A TC e a RM podem ser utilizadas no diagnóstico e avaliação de anormalidades estruturais como tumores intracardíacos ou que invadem o pericárdio.⁹⁹

Os derrames assintomáticos não necessitam de drenagem.⁹⁸ Se sintomatologia ou deterioração do estado clínico, é necessário uma intervenção urgente. A pericardiocentese ecoguiada é um procedimento seguro e eficaz.⁹⁷ Derrames malignos sintomáticos podem ser tratados cirurgicamente para paliação dos sintomas, através da colocação de um dreno pericárdico percutâneo ou por ressecção do pericárdio.^{100,101}

A quimioterapia sistémica pode ser útil nos tumores quimiossensíveis. A instalação intrapericárdica de agentes quimioterápicos como a bleomicina¹⁰², a

carboplatina¹⁰³ ou a mitomicina C¹⁰⁴ mostraram ser seguros.

Procedimentos cirúrgicos como a pericardiostomia subxifóide e a pericárdiotomia com balão percutâneo são por vezes realizados. São procedimentos de baixa mortalidade e podem ser efectuados sob anestesia local.¹⁰⁵ A pericardiostomia subxifóide pode ser mais apropriado nos doentes estáveis.¹⁰⁶ A janela pericardica por toracoscopia videoasistida é outra alternativa cirúrgica eficaz e segura.¹⁰⁷

SÍNDROME DA VEIA CAVA SUPERIOR (SVCS)

A veia cava superior (VCS) é facilmente comprimida por tumores do pulmão, estruturas mediastínicas, ou gânglios linfáticos. As neoplasias são a principal causa do SVCS, mas à medida que mais dispositivos de acesso venoso central são usados, os trombos intrínsecos estão a tornar-se numa causa importante do SVCS^{80,108} respondendo por mais de 20 % a 40 % de todos os casos. Esta síndrome embora considerada uma emergência oncológica clássica raramente causa ameaça à vida no imediato.² É considerada uma verdadeira emergência oncológica, se sintomas neurológicos presente.⁸ A sua presença é um indicador de pior prognóstico.¹⁰⁹

A principal neoplasia associada ao SVCS é o cancro do pulmão, responsável por 60 a 85 % dos casos. É estimado

que 2 a 4 % dos doentes com cancro do pulmão desenvolverão SVCS, e 10% dos doentes com SCLC desenvolverão SVCS. O segundo cancro mais vezes associado ao SVCS é o LNH, responsável por cerca de 10 % dos casos.

O SVCS ocorre por obstrução da VCS por compressão extrínseca, invasão tumoral ou trombo resultando na incapacidade da drenagem venosa da cabeça, pescoço e extremidades superiores. Se a oclusão ocorrer gradualmente, desenvolvem-se colaterais que podem mitigar os sintomas. Embora incomum, a oclusão súbita é uma verdadeira emergência e pode levar a um aumento rápido na pressão intracraniana com edema cerebral. No entanto, o seu desenvolvimento é maioritariamente insidioso permitindo mecanismos de compensação.²

As manifestações clínicas dependem do grau de hipertensão venosa, atraso no tempo circulatório, desenvolvimento de vias colaterais, sinais e sintomas da causa subjacente e do grau e rapidez de instalação da obstrução.^{110,111} O início do SVCS é geralmente insidioso mas pode ocorrer rapidamente se a causa subjacente for um tumor de crescimento rápido ou trombose. Os sintomas mais comuns são dispneia, edema facial e tosse não produtiva que se agrava com a inclinação para a frente. Os sinais comuns são, distensão venosa do pescoço e da parede torácica, edema

facial com *facis* plétora e edema das extremidades superiores.^{112,113,114}

O edema causado pelo SVCS pode ser significativo e comprometer a laringe e faringe causando dispneia, estridor e disfagia.⁸

O diagnóstico é principalmente clínico, e pode ser confirmado por TC, RM, e mediastinoscopia.^{115,116}

A TC permite a visualização da anatomia torácica, o tamanho e a localização do tumor em relação à VCS, a traqueia e o coração. Permite determinar a extensão da oclusão, existência de circulação colateral, presença e grau de formação de trombos.¹¹⁵

A RM pode ser utilizada e fornece um maior detalhe das estruturas mediastínicas em múltiplos planos.¹¹⁷ Tem uma sensibilidade de 96 % na detecção da obstrução da VCS.¹¹⁵

A mediastinoscopia é realizada quando é necessário estabelecer um diagnóstico histológico e os procedimentos menos invasivos não tiveram sucesso.¹¹⁵ Mediastinoscopia, broncoscopia, biopsia e mesmo toracotomia podem ser realizados com segurança no contexto de SVCS.¹¹⁸

Não se deve tratar empiricamente com radioterapia antes de se obter um diagnóstico definitivo de doença maligna.² O tratamento depende do mecanismo causal, da severidade dos sintomas, doença maligna subjacente, prognóstico do doente e presença de

trombose. É baseado no diagnóstico histológico do tumor, rapidez de início e tipo de obstrução, intra ou extra-luminal. O objectivo é o alívio da obstrução e dos sintomas. Quando a doença primária é o carcinoma de pequenas células do pulmão, LNH ou tumores de células germinativas o objectivo do tratamento é a cura.¹¹⁶

É recomendado, se o doente se apresentar com SVCS sem um diagnóstico tecidular prévio de malignidade, que todos os esforços sejam feitos no sentido de obter uma biopsia e diagnóstico histológico antes de efectuar qualquer tratamento. Se existir uma verdadeira emergência, pode ser colocado um *stent* na VCS.^{119,120}

Medidas iniciais incluem a oxigenoterapia suplementar, diuréticos, elevação da cabeça e corticoesteróides para aliviar os sintomas até se obter um diagnóstico histológico e terapêutica específica da causa subjacente.

A colocação de um *stent* na VCS é eficaz e viável no alívio dos sintomas.^{120,121}

A radioterapia é um tratamento padrão nos tumores sensíveis mas pode levar semanas para obter efeito.^{121,122}

Quimioterapia e corticoterapia podem ser usadas em tumores sensíveis.¹²³

Quando o SVCS está associado ao uso de cateter venoso central a sua remoção deve ser combinada com a anticoagulação para prevenir a embolização. Neste contexto, se a síndrome for

detectada precocemente, pode ser tratado com sucesso com agentes fibrinolíticos sem a remoção do catéter.

EMERGÊNCIAS HEMATOLÓGICAS

HIPERVISCOSIDADE DEVIDA A DISPROTEINEMIA (GAMOPATIA MONOCLONAL)

A síndrome da hiperviscosidade (SHV) ocorre como resultado do aumento da viscosidade do sangue e acarreta efeitos adversos na perfusão dos tecidos. Pode ocorrer secundariamente a uma variedade de malignidades incluindo gamopatias monoclonais como a macroglobulinemia de Waldenstrom (MW), mieloma múltiplo e leucemias agudas. A principal causa de SHV devida a disproteinemia é a MW que ocorre em cerca de 30% destes doentes.^{116,124}

No sangue normal, o principal determinante da viscosidade sanguínea é o hematócrito, com a concentração sérica das proteínas desempenhando um papel menor. Nos casos de SHV, quantidades excessivas de imunoglobulinas (Igs) circulantes são produzidas. Estas proteínas são maioritariamente intravasculares e à medida que a concentração aumenta, formam agregados que se ligam à água através do seu conteúdo carboidrato. Este processo aumenta a pressão osmótica e aumenta a resistência do fluxo sanguíneo. As Igs são catiónicas e diminuem as forças repulsivas entre os eritrócitos aniônicos levando à formação de *rouleaux* e

maleabilidade necessária para migrar através da microvasculatura.^{124,125}

Não existe uma relação concisa entre a viscosidade sérica (VS) e os sintomas clínicos. A variação normal da VS é de 1.2 a 2.8 centipoise (cP). Em geral os doentes não são sintomáticos com uma VS inferior a 3, embora estudos recentes demonstraram alterações retinianas em níveis tão baixo como 2.1 cP.¹²⁶ Nos doentes com MW, cerca de um terço com uma VS superior a 4 não terão sintomas. Doentes de alto risco têm um nível sérico de IgM superior a 4 g/L, embora níveis de IgM de 3 g/L produzam sintomas em muitos doentes.

Os sinais e sintomas são vários e não específicos. A tríade clássica de sintomas inclui alterações neurológicas, visuais e hemorrágicas, contudo não é necessária a presença de todos para se estabelecer o diagnóstico.¹²⁴ As manifestações neurológicas incluem cefaleias, alterações do estado mental, vertigens, ataxia ou parestesias. A hiponatremia e a hipercalcemia estão muitas vezes presentes. Alterações visuais são secundárias a alterações vasculares.⁸ A hemorragia das mucosas também é comum no SHV e pode manifestar-se no trato gastrointestinal, gengival, útero ou causar epistáxis. A púrpura pode estar presente ao exame físico.¹²⁴

Outras consequências clínicas incluem a insuficiência cardíaca congestiva, a necrose tubular aguda isquémica, o edema pulmonar com disfunção multi-

orgânica e morte se não for tratado atempadamente.^{4,124}

Não existe um único exame para avaliar a SHV. O exame físico e história clínica são importantes assim como os estudos laboratoriais incluindo os electrolíticos, viscosidade sérica, cultura de sangue periférico e níveis de Igs. O estudo diagnóstico deve excluir outras causas dos sintomas presentes e varia dependendo com a sua apresentação.⁸ Uma viscosidade sérica >5 cP é sugestivo de SHV.¹²⁷

O essencial da terapêutica é a plasmaferese. É a maneira mais rápida e efectiva em reduzir a viscosidade do plasma. É especialmente rápido nos casos relacionados com a IgM porque a maioria é intravascular. Nos casos de IgA ou IgG podem ser necessárias várias sessões para atingir o mesmo resultado. Se a plasmaferese não estiver disponível, a hidratação e flebotomia (100 a 200 mL do sangue) é usado para reduzir os sintomas agudos. A disproteinemia subjacente deve ser avaliada e tratada na medida em que estas terapêuticas não resolvem a doença subjacente.⁸

O tratamento definitivo varia de acordo com o diagnóstico e envolve agentes quimioterapêuticos como os alquilantes e os análogos nucleosídeos.^{4,128}

A transfusão de glóbulos rubros deve ser evitado, a menos que crítico, até se reduzir a viscosidade sérica e melhorar a perfusão capilar, porque esta pode

aumentar a viscosidade sanguínea agravando assim o SHV.⁸

EMERGÊNCIAS RESPIRATÓRIAS

OBSTRUÇÃO DA VIA AÉREA

Obstrução da via aérea de causa maligna é causada por tumores localmente avançados a partir da árvore traqueo-brônquica ou de lesões metastáticas mediastínicas ou vias aéreas maior. Os carcinomas bronco-génicos primários são a principal causa de obstrução maligna da via aérea e cerca de 30% dos doentes com tumores primários do pulmão desenvolverão durante a sua evolução obstrução da via aérea.¹²⁹ A obstrução da via aérea não parece afectar negativamente a sobrevida global dos doentes com tumores broncogénicos. Um reconhecimento e tratamento atempado levam a uma melhoria da qualidade de vida, com cerca de 95% dos doentes reportando uma diminuição da dispneia.¹³⁰

Os cancros primários do pulmão são a principal causa de obstrução maligna da via aérea, mas outros tumores locais como os da tiróide, esófago, primários do mediastino (tímicos, linfoma, células germinativas) e tumores raros como o carcinóide pulmonar ou carcinoma adenocístico, podem ser a causa. Lesões metastáticas para a árvore brônquica, gânglios linfáticos ou estruturas mediastínicas provêm maioritariamente do pulmão, da mama, tiróide, cólon, sarcoma e melanoma.⁸

Os sintomas não são específicos e incluem dispneia, hemoptise e tosse. Muitas vezes são atribuídos a exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crónica, asma, infecções, bronquite ou doença cardíaca. Os achados no exame físico também são inespecíficos e incluem, estridor, espirro ou apagamento dos sons respiratórios. As adenopatias regionais podem ajudar a direccionar a causa e na obtenção de tecido para avaliação diagnóstica.⁸ O Rx de tórax não é nem sensível nem específico mas pode mostrar um estreitamento traqueal e atelectasia.⁸ A TC é mais sensível e mais provável detectar estreitamento dos brônquios. Ajuda na definição da anatomia mediastínica e na avaliação de lesões metastáticas ou primárias.⁸

A broncoscopia oferece a vantagem de permitir a visualização directa da anatomia, permitindo o tratamento da obstrução e obtenção de tecido para diagnóstico.

O objectivo primário e urgente do tratamento é o estabelecimento de uma via aérea patente para permitir uma troca gasosa adequada.

A broncoscopia rígida permite a abertura rápida da via aérea e pode obter tecido para diagnóstico no caso de apresentação de novo. Permite também a colocação de *stents* auto expansivos metálicas que são úteis nos casos de compressão extrínseca ou controlo de hemorragia.⁸

A broncoscopia flexível também pode ser usada para colocar certos *stents*, remover secreções ou tumor e obter tecido para diagnóstico. Dilatação da via aérea (broncoplastia) pode ser feita, mas o efeito deste na compressão maligna da via aérea tende a ser transitório, e uma outra forma de controlo tumoral mais definitivo deve ser tomado como a radio-terapia ou a quimioterapia.⁸

Os *stents* são o tratamento de escolha no alívio da obstrução aguda da via aérea em doentes com compressão tumoral extrínseca¹³¹ ou fístulas traqueo-esofágicas.¹³² As complicações ocorrem em cerca de 15 % dos doentes e incluem crescimento tumoral no seu interior, migração do *stent*, retenção de secreções, desenvolvimento de tecido de granulação excessivo e raramente perfurações.^{133,134}

Laser com CO2 ou neodmium-doped yttrium aluminum garnet (Nd:YAG) pode ser usado para abrir a via aérea em doentes com obstrução intrínseca da via aérea.¹³⁵ Os efeitos são temporários e precisam ser combinados com outros tratamentos para manter a via aérea patente. As complicações incluem perfuração da parede brônquica, combustão do tubo endotraqueal ou o broncoscópico de fibra óptica, hipoxemia e insuficiência respiratória.⁸

Terapêutica fotodinâmica é disponível num número limitado de centros. Tem um valor limitado na obstrução aguda

por causa do seu efeito terapêutico lento.⁸

A Radioterapia em tumores sensíveis pode ser um tratamento efetivo se a obstrução é devida a tumores intrínsecos ou compressão extrínseca. Quando a obstrução é severa e aguda, intervenções mais rápidas para estabelecer a via aérea e trocas gasosas são necessárias e posteriormente suplementados com radioterapia. A modalidade mais aplicada é a radioterapia externa mas em regiões previamente irradiadas pode ser usada braquiterapia local.^{136,137}

Os tumores quimiosensíveis como linfomas, SCLCs e tumores de células germinativas, respondem rapidamente à quimioterapia.⁸ É um tratamento razoável nos doentes que conseguem manter as trocas gasosas.

COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS

NEUTROPENIA FEBRIL

As infecções nos doentes com cancro são comuns e uma causa significativa de morbidade e mortalidade, especialmente em doentes com leucemia submetidas a quimioterapia. A febre é definida como uma única determinação de temperatura oral superior a 38.3 °C ou uma temperatura sustentada de 38°C durante mais de uma hora. Considera-se neutropenia uma contagem absoluta de neutrófilos inferior a $1.0 \times 10^9/L$. Uma contagem de neutrófilos inferior $0.5 \times 10^9/L$ é considerado neutropenia severa.⁴ A neutropenia febril é uma das principais

complicações associadas ao tratamento do cancro.¹¹⁶ Esta condição contribui para 50% das mortes que ocorrem associadas a leucemia, linfomas e tumores sólidos.¹³⁸

A maioria dos episódios de neutropenia febril ocorre em doentes sob quimioterapia. Menos comum em doentes com leucemias agudas, síndromes mielodisplásicas ou outras doenças podem apresentar-se de novo com neutropenia febril.

O risco de desenvolver neutropenia febril depende da profundidade e duração do *nadir* dos neutrófilos (ocorre em média 5 a 10 dias após a última dose de quimioterapia), e do tipo intensidade e duração do regime quimioterápico, assim como das comorbilidades e complicações como mucosites. Os regimes usados para tratar leucemias e linfomas produzem uma neutropenia mais profunda e duradoura.

Múltiplas bactérias gram-positivas e gram-negativas podem causar infecções em doentes neutropénicos, mas frequentemente nenhum agente é cultivado. Os bacilos entéricos gram-negativos têm sido as bactérias mais frequentemente cultivadas a partir da corrente sanguínea destes doentes. Agentes gram-positivos têm vindo a assumir maior importância.^{139,140}

A febre é habitualmente o único sintoma. Infecções comuns podem apresentar-se atípicamente devido a falta de neutrófilos. Infecções da pele

podem manifestar-se como um *rash* ou eritema subtil. Doentes com meningite podem não se apresentar com os achados físicos típicos como a rigidez da nuca e as infecções do trato urinário podem ser assintomáticas. Devido à neutropenia profunda os doentes podem ter infecções pulmonares sem infiltrados e infecções urinárias sem piúria.⁴

O exame físico completo é importante no diagnóstico. A cavidade oral deve ser examinada cuidadosamente pesquisando eritema e úlceras mucosas. Todos os locais de inserção dos catéteres devem ser examinados pesquisando eritemas, sensibilidade e exsudados purulentos. A zona perianal deve ser inspeccionada e palpada cuidadosamente. O toque rectal ou qualquer outra manipulação rectal deve ser desencorajada.⁴

Devem ser obtidos exames culturais logo que possível. Uma hemocultura deve ser obtida a partir do sangue venoso periférico e outra do catéter central.^{139,141} Amostras urinárias e da expectoração (se houver tosse produtiva) devem ser obtidas para cultura. Amostras de fezes e LCR devem ser obtidos apenas se houver suspeita de infecção nestes locais.¹³⁹ O Rx de tórax pode ser normal ou mostrar achados inespecíficos. A TC de alta resolução pode ser útil na suspeita de infecção pulmonar e Rx normal.¹⁴²

Uma vez a neutropenia febril diagnosticada, a instituição da ter-

pêutica não deve ser adiada. Antibióticos de largo espectro devem ser usados até ser obtida os resultados das culturas. Antibióticos mais usados são: (1) em mono-terapia (cefipima, ceftazidima, carbapenemo, piperacilina/tazobactam); (2) terapia dupla (aminoglicosídeos mais um dos seguintes fármacos: piperacilina, cefipima ou ceftazidima e carbapenemo).

Doentes com febre mas sem outros sintomas devem ser tratados mesmo se o exame físico e os estudos laboratoriais e radiográficos iniciais não mostrarem evidência de infecção.⁴ O uso de antibiótico de largo espectro que cubra os gram-negativos é essencial e em certas circunstâncias um fármaco activo contra agentes gram-positivos (ex. vancomicina) é recomendado. Tais circunstâncias incluem colonização com bactérias gram-positivas, suspeita de infecção de um catéter venoso central ou outro dispositivo ou sépsis severa. Cobertura de gram-positivos deve também ser considerada na suspeita de infecção da pele, rotura severa das mucosas ou quando já foi feita profilaxia antibiótica prévia contra agentes gram-negativos. Monoterapia com um antibiótico de largo espectro parece ser tão efectiva quanto a dupla cobertura de gram-negativos e está associado a menos efeitos adversos.⁴ Antifúngicos e antivíricos habitualmente não são necessários como parte inicial do tratamento. Se não houver melhoria clínica após 3 dias de tratamento, pondera-se o uso de

antifúngicos.¹¹⁶ Doentes seleccionados e hemodinamicamente estáveis podem ser tratados em ambulatório. Um seguimento apertado e um acesso livre aos profissionais de saúde são essenciais. Em certas situações sociais está contraindicado o tratamento ambulatório, como a não adesão, a incapacidade de se cuidar, falta de cuidadores, telefone ou ainda de transporte adequado.¹⁴¹

O regime mais estudado no tratamento da neutropenia febril em ambulatório é a combinação de ciprofloxacina (500mg 8 em 8 horas) e amoxicilina ácido clavulânico (1 g 8 em 8 horas). Avaliação diária por um profissional de saúde está recomendado nos primeiros 3 dias para avaliação da resposta, tolerabilidade e adesão terapêutica.

*Clark AO e colaboradores, 2005*¹⁴³ verificaram que o uso de factores de crescimento dos leucócitos nestes doentes, quando estabilizados, reduz a duração da hospitalização e o tempo de recuperação, mas estas reduções são mínimas. O efeito dos factores de crescimento mielóide na mortalidade relacionada a infecções é incerto.

REACÇÕES ANAFILÁCTICAS ASSO-CIADO AOS QUIMIOTERÁPICOS

As reacções anafilácticas associadas aos quimioterápicos constituem emergências médicas.² Muitos agentes anti-tumorais provocam estas reacções. Os mais comuns são: L-asparaginase,

taxanos e derivados da platina. A maioria dos casos apresenta dispneia, urticária, angioedema, hipotensão ou bronco-espasmo. Outras manifestações são a dor abdominal e torácica, obstrução da via aérea superior. O edema laríngeo seguido de hipotensão é a principal causa de morte nas reacções alérgicas.²

Factores de risco para reacções alérgicas são: tipo de fármaco, exposição prévia, administração intravenosa e história pessoal de alergia. Reacções anafilácticas à L-asparaginase ocorre em 10% dos doentes.² Inicialmente quando os taxanos (paclitaxel e docetaxel) foram desenvolvidos, induziram reacções de hipersensibilidade major em mais de 30% dos doentes, e reacções minor em cerca de 40%. As reacções major eram do tipo anafilactóide. As reacções ocorreram maioritariamente quando esquemas de infusões rápidas e curtas eram usados. A maioria das reacções tende a ocorrer no primeiro ou segundo curso de tratamento. Têm um início após 2 a 10 minutos de infusão intravenosa e a maioria resolve após 15-20 minutos do término da infusão.²

A principal forma de prevenção das reacções é o prolongamento da infusão e a profilaxia com anti-histamínicos e corticóides.^{144,145}

Os três principais princípios no tratamento das reacções alérgicas (anafilácticas) são o reconhecimento precoce, a manutenção da via aérea e o

suporte hemodinâmico. O tratamento agudo da anafilaxia deve iniciar-se com a remoção do fármaco responsável. A avaliação imediata da via aérea e administração da epinefrina subcutânea, dependendo da severidade. Líquidos intravenosos devem ser administrados, nos casos com hipotensão. Glucocorticoides e anti-histamínicos devem ser adicionados. Se desenvolver hipotensão resistente, pode ser necessário tratamento em unidade de cuidados intensivos.²

CONCLUSÃO

As emergências são comuns em doentes com cancro e frequentemente necessitam da colaboração de várias especialidades e cuidados de saúde primários. Representam uma variedade de situações que podem ocorrer a qualquer altura durante o curso da doença maligna. Podem ser a apresentação inicial num doente com cancro não diagnosticado ou decorrer no curso da doença. Podem também surgir após a remissão da doença maligna, anos ou mesmo décadas. Incluem condições causadas pelo próprio cancro ou efeitos laterais do seu tratamento. Essas situações emergentes podem ser metabólicas, cardíacas, neurológicas, orgânicas ou distúrbios infecciosos. Muitos destas são iminentemente ameaçadores de vida e podem ocorrer em doentes com doença curável tais como linfomas e leucemias ou em

doentes com doença avançada incurável.

Uma avaliação atempada e completa, que leva ao diagnóstico e tratamento urgente pode ser salvadora de vida ou essencial para prevenir perdas irreversíveis de função. Assim, é importante que todos os profissionais que tratam doentes com cancro tenham um conhecimento sólido das principais emergências oncológicas e estejam atentos aos sinais de alarme de cada situação específica.

Agradecimentos

Ao meu orientador Dr. Franklim Peixoto Marques pelo apoio, disponibilidade e empenho prestado, que foi de suma importância na concretização deste trabalho.

O autor, Odília Fortes

LISTA DE ABREVIATURAS

ADH	Hormona antidiurética
ARN	Ácido ribonucleico
ASCO	American society of clinical oncology – (sociedade americana de oncologia clínica)
CME	Compressão medula espinhal
DRI	Doença de risco intermediário
ECG	Electrocardiograma
HAM	Hipercalemia associada a malignidade
Igs	Imunoglobulinas
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
LB	Linfoma de burkitt
LCR	Líquido céfalo-raquídeo
LDH	Lactato desidrogenase
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
LH	Linfoma de Hodgkin
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LMA	Leucemia mieloide aguda
LMC	Leucemia mieloide crônica
LNH	Linfoma não Hodgkin
mEq/L	Miliequivalentes por litro
mmol/L	Mili mol por litro
MW	Macroglobulinemia de Waldenström
NSCLC	Carcinoma não pequenas células do pulmão
PIC	Pressão intracraniana
PTH	Hormona paratiróideia
PTHrP	Proteína de libertação da hormona paratiróideia
RM	Ressonância magnética
Rx	Raio x
SC	Subcutânea
SCLC	Carcinoma pequenas células do pulmão
SHV	Síndrome da hiperviscosidade
SIADH	Secreção inapropriada da hormona antidiurética
SLT	Síndrome de lise tumoral
SVCS	Síndrome da veia cava superior
TC	Tomografia computadorizada
UI	Unidade internacional
VCS	Veia cava superior

REFERÊNCIAS

1. Susan JT. Recognition and Treatment of Oncologic Emergencies. *Journal of infusion Nursing* 2002; Vol. 25, No. 3.
2. Cervantes A. & Chirivella I. *Annals of oncology* 15 (Supplement 4): iv299-iv306, 2004.
3. Kattlove H, Winn RJ. Ongoing care of patients after primary treatment for their cancer [Published correction appears in *CA Cancer J Clin* 2003;53:315]. *CA Cancer J Clin* 2003;54:172-96.
4. Halfdanarson TR, Hogan WJ, Moynihan TJ. Oncologic Emergencies: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc* June 2006;81(6):835-48.
5. Abeloff MD. Hypercalcemia. *Abeloffs's clinical oncology*. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone;2004.
6. Yeung SJ, Escalante CP, et al. Oncologic emergencies. In Kufe DW (ed.): *Holland-Frei Cancer Medicine*, 6th edition. Hamilton, Canada: BC Decker 2003;2659-80.
7. Qanadi SD, Mesurolle B, Sissakian JF et al. Implanted central venous catheter-related acute superior vena cava syndrome: management by metallic stent and endovascular repositioning of the catheter tip. *Eur Radiol* 2000;10:1329-31.
8. Deepty B, et al. Oncologic Emergencies. *Crit Care Clin* 26 (2010);181-205.
9. Stewart AF. Clinical Practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Eng J Med* 2005; 352(4):373-9.
10. Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM et al. Direct comparison of sustained infusion of human parathyroid hormone-related protein-(1-36) [hPTHrP-(1-36)] versus hPTH-(1-34) on serum calcium, plasma 1,25-dihydroxvitamin D concentrations and fractional calcium excretion in healthy human volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1603-9.
11. Nussbaum SR, Gaz RD, Arnold A. Hypercalcemia and ectopic secretion of parathyroid hormone by an ovarian carcinoma with rearrangement of the gene for parathyroid hormone. *N Eng J Med* 1990;323(19):1324-8.
12. Garrett IR, Durie BG, Nedwin GE, et al. Production of lymphotoxin, a bone-resorbing cytokine, by cultured human myeloma cells. *N Engl J Med* 1987;317:526-32.
13. Choi SJ, Cruz JC, Craig F, et al. Macrophage inflammatory protein 1-alpha is a potential osteoclast stimulatory factor in multiple myeloma. *Blood* 2000;96:671-5.
14. Seymour JF, Gagel RF. Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1993;82:1383-94.
15. Porte H, Metois D, Finzi L et al. Superior vena cava syndrome of malignant origin. Which surgical procedure for which diagnosis? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:384-8.
16. Liu G, Crump M, Gross PE et al. Prospective comparison of the sclerosing agents doxycycline and bleomycin for the primary management of malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *J Clin Oncol* 1996;14:3141-7.
17. Horwitz M, Stewart AF. Hypercalcemia associated with malignancy. In: *Favus MJ, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6 edition. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research 2006;195-9.
18. Roodman G. Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma and lymphoma. *Cancer* 1997;80(Suppl 8):1557-63.
19. Deftos LJ. Hypercalcemia in malignant and inflammatory diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31:141-58.

20. Bushinsky DA, Monk RD. Electrolyte quintet: calcium [published correction appears in *Lancet*. 2002;359:266]. *Lancet* 1998;352:306-11.
21. Ratcliffe, WA, Hutchesson, AC, Bundred, NJ, Ratcliffe, JG. Role of assays for parathyroid-hormone-related protein in investigation of hypercalcaemia. *Lancet* 1992; 339:164.
22. Hutchesson AC, Bundred NJ, Ratcliffe WA. Survival in hypercalcaemic patients with cancer and co-existing primary hyperparathyroidism. *Post graded Med J* 1995;71(831):28-31.
23. Pecherstorfer M, Schilling T, Blind E, et al. Parathyroid hormone related protein and life expectancy in hypercalcemic cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1268-70.
24. Wimalawansa SJ. Significance of plasma PTH-rp in patients with hypercalcemia of malignancy treated with bisphosphonate. *Cancer* 1994;73: 2223-30.
25. William SK, Robert JB, Gary JK. Oncologic Emergencies for the Internist. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2002, vol 69, No 3, 209-22.
26. Jeremy TSS, Owen PS. Haematological Emergencies Managing Hypercalcemia in Adults and Children With Haematological Disorders. *British Journal of Haematology* 2010;149:465-77.
27. LeGrand S, Leskusi D & Zama I. Narrative Review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Annals of Internal Medicine* 2008;149:259-63.
28. Body JJ. Hypercalcemia of malignancy. *Semin Nephrol* 2004;24(1):48-54.
29. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate on the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001;19(2):558-67.
30. Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ, et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30, 60, and 90 mg dosages. *Am J Med* 1993;95:297-304.
31. Saunders Y, Ross JR, Broadley KE, Edmonds PM, Patel S, Steering Group. Systematic review of bisphosphonates for hypercalcaemia of malignancy. *Palliat Med* 2004;18:418-31.
32. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19:80-100.
33. Berenson JR, Lipton A. Bisphosphonates in the treatment of malignant bone disease. *Annu Rev Med* 1999;50:237-48.
34. Berenson JR. Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates. *Semin Oncol* 2002; 29:12.
35. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *New England Journal of Medicine* 1992; 326:1196-203.
36. Leyland-Jones B. Treating cancer-related hypercalcaemia with gallium nitrate. *The Journal of Supportive Oncology* 2004;2:509-16.
37. Warrell RP, Israel R, Frisone M, Snyder T, Gaynor JJ & Bockman RS. Gallium Nitrate for acute treatment of cancer-related hypercalcaemia. A randomized, double-blind comparison to calcitonin. *Annals of Internal Medicine* 1988;108:669-74.
38. Cvitkovic F, Armand JP, Tubiana-Hulin M, Rossi JF & Warrell RP Jr. Randomized, double-blind, phase II trial of gallium nitrate compared with pamidronate for acute control of cancer related hypercalcemia. *Cancer Journal* 2006;12:47-53.
39. Ross JR et al. (2004) A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease. *Health Technology Assessment* 2004;8:1-176.
40. Camus C, Charasse C, Jouannic-Montier I, et al. Calcium free hemodialysis: experience in the treatment of 33

- patients with severe hypercalcemia. *Intensive Care Med* 1996;22:116-21.
41. Koo WS, Jeon DS, Ahn SJ, Kim YS, Yoon YS, Bang BK. Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. *Nephron* 1996;72:424-28.
42. Pecherstorfer, M, Brenner K & Zojer N. Current management strategies for hypercalcaemia. *Treatments in Endocrinology* 2 (2003);273-92.
43. Silvia S, Dirk S. Metabolic Emergencies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 58 (2006); 79-89.
44. Mitchel SC, Bertrand C, Alfred R, Ana Y. Recommendations for The Evaluations of Risk and Prophylaxis of Tumor Lysis Syndrome (TLS) in Adults and Children With Malignant diseases: An Expert TLS Panel Consensus. *British Journal of Haematology* 2010;149:578-86.
45. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A & Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:2767-78.
46. Michallet AS, Tartas S. & Coiffier B. Optimizing management of tumor lysis syndrome in adults with hematologic malignancies. *Supportive Cancer Therapy* 2005;2:159-66.
47. Levine AM. Challenges in the management of Burkitt's lymphoma. *Clinical Lymphoma* 3(Suppl. 1);2002:19-25.
48. Yim BT, Sims-McCallum RP & Chong PH. Rasburicase for the treatment and prevention of hyperuricemia. *Annals of Pharmacotherapy* 2003;37:1047-54.
49. Hsu HH, Chan YL & Huang CC. Acute spontaneous tumor lysis presenting with hyperuricemic acute renal failure: clinical features and therapeutic approach. *Journal of Nephrology* 2004;17:50-56.
50. Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993;94:133-9.
51. Sallan S. Management of acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001;28:9-12.
52. Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000;27:322-34.
53. Altman A. Acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001;28:3-8. [30] Sallan S. Management of acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001;28:9-12.
54. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127(1):3-11.
55. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer* 2000;8:192-7.
56. Nelson KA, Walsh D, Abdullah O, et al. Common complications of advanced cancer. *Semin Oncol* 2000;27:34-44.
57. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Eng J Med* 2007;356(20):2064-72.
58. Bressler RB, Houston DP. Water intoxication following moderate dose intravenous cyclophosphamide. *Arch intern med* 1985;145(3):548-9.
59. Beck LH. Hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone. *N Eng J Med* 1979;301(10):528-30.
60. Laureno R, Karp BI. Myelinosis after correction of hiponatrémia. *Ann Intern Med* 1997;126(1):57-62.
61. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007;120(11 suppl 1):S1-21.
62. Loblaw DA, Laperriere NJ, Mackillop WJ. A population-based study of malig-

- nant spinal cord compression in Ontario. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2003;15:211-17.
63. Bach F, Larsen BH, Rohde K, et al. Metastatic spinal cord compression: occurrence, symptoms, clinical presentations and prognosis in 398 patients with spinal cord compression. Acta Neurochir (Wien) 1990;107:37-43.
64. Abraham JL, Banffy MB, Harris MB. Spinal cord compression in patients with advanced metastatic cancer: "all I care about is walking and living my life". JAMA 2008;299(8):937-46.
65. Helweg-Larsen S, Sorensen PS, Kreiner S. Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospective study using multivariate analysis of variables influencing survival and gait function in 153 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;46:1163-69.
66. Kim RY, Spencer SA, Meredith RF, et al. Extradural spinal cord compression: analysis of factors determining functional prognosis—prospective study. Radiology 1990;176:279-82.
67. Rades D, Heidenreich F, Karstens JH. Final results of a prospective study of the prognostic value of the time to develop motor deficits before irradiation in metastatic spinal cord compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:975-9.
68. Gilbert RW, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumour: diagnosis and treatment. Ann Neurol 1978;3:40-51.
69. Kwok Y, Tibbs PA, Patchell RA. Clinical approach to metastatic epidural spinal cord compression. Hematol Oncol Clin North Am 2006;20:1297-305.
70. Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. Lancet Oncol 2005;6:15-24.
71. Helweg-Larsen S, Sorensen PS. Symptoms and signs in metastatic spinal cord compression: a study of progression from first symptom until diagnosis in 153 patients. Eur J Cancer. 1994;30A:396-8.
72. Schiff D, O'Neill BP, Suman VJ. Spinal epidural metastasis as the initial manifestation of malignancy: clinical features and diagnostic approach. Neurology 1997;49:452-6.
73. Schiff D. Spinal cord compression. Neurol Clin 2003;21(1):67-86.
74. Deyo Ra, Rainville J, Kent DL. What can the history and the physical examination tell us about low back pain? JAMA 1992;268(6):760-5.
75. Makris A, Kunkler IH. The Barthel index in assessing the response to palliative radiotherapy in malignant spinal cord compression: a prospective audit. Clin Oncol 1995;7(2):82-6.
76. Helweg-Larsen S. Clinical outcome in metastatic spinal cord compression: a prospective study of 153 patients. Acta Neurol Scand 1996;94:269-75.
77. Cole JS, Patchell RA. Clinical approach to metastatic epidural spinal cord compression. Lancet Neurol 2008;7:459-66.
78. van der Sande JJ, Kroger R, Boogerd W. Multiple spinal epidural metastases: an unexpectedly frequent finding. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990;53:1001-3.
79. Schiff D, O'Neill BP, Wang CH, O'Fallon JR. Neuroimaging and treatment implications of patients with multiple epidural spinal metastases. Cancer 1998;83:1593-601.
80. White BD et al. Guidelines, Diagnosis and management of Patients at Risk of or with metastatic spinal cord compression: Summary of NICE Guidance. BMJ | 6 December 2008 | Vol 337.
81. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet 2005;366:643-8.

82. Ecker RD, Endo T, Wetjen NM, Krauss WE. Diagnosis and treatment of vertebral column metastases. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:1177-86.
83. Klimo P Jr, Schmidt MH. Surgical management of spinal metastases. *Oncologist* 2004;9:188-96.
84. Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol.* 1978;19:579-92.
85. Tosoni A, Ermani M, Brandes AA. The pathogenesis and treatment of brain metastases: a comprehensive review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;52:199-215.
86. Peacock KH, Lesser GJ. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7:479-89.
87. Klos KJ, O'Neill BP. Brain metastases. *Neurologist* 2004;10:31-46.
88. Kaal EC, Niel CG, Vecht CJ. Therapeutic management of brain metastasis. *Lancet Neurol* 2005;4:289-98.
89. Lee ELT, Armstrong T. Increased intracranial pressure. *Clin J Oncol Nurs* 2008;12(1):37-41.
90. Pierro G., Mark RG. Neurologic Complications of Cancer and its Treatment. *Curr Oncol Rep* (2010);12:50-59.
91. DeCamp MM Jr, Mentzer SJ, Swanson SJ, Sugarbaker DJ. Malignant effusive disease of the pleura and pericardium. *Chest.* 1997;112(4, suppl):291-95.
92. Spodick DH. Acute cardiac tamponade. *N Eng J Med* 2003;349(7):684-90.
93. Reddy PS, Curtiss EI, O'Toole JD, et al. Cardiac tamponade: hemodynamic observations in man. *Circulation* 1978;58(2):265-72.
94. Karam N, Patel P, deFilippi C. Diagnosis and management of chronic pericardial effusions. *Am J Med Sci* 2001;322:79-87.
95. Shabetai R. Pericardial and cardiac pressure. *Circulation* 1988;77(1):1-5.
96. Swami A, Spodick DH. Pulsus paradoxus in cardiac tamponade: a pathophysiologic continuum. *Clin Cardiol* 2003;26(5):215-7.
97. Tsang TS, Oh JK, Seward JB. Diagnosis and management of cardiac tamponade in the era of echocardiography. *Clin Cardiol* 1999;22:446-52.
98. Merce J, Sagrista -Sauleda J, Permanyer-Miralda G, et al. Should pericardial drainage be performed routinely in patients who have a large pericardial effusion without tamponade? *Am J Med* 1998;105(2):106-9.
99. Breen JF. Imaging of the pericardium. *J Thorac Imaging* 2001;16:47-54.
100. Shepherd FA. Malignant pericardial effusion. *Curr Opin Oncol.* 1997; 9:170-174.
101. Moores DW, Dziuban SW Jr. Pericardial drainage procedures. *Chest Surg Clin N Am* 1995;5:359-73.
102. Maruyama R., Yokoyama H, Seto T et al. Catheter drainage followed by the instillation of bleomycin to manage malignant pericardial effusion in non-small cell lung cancer: a multiinstitutional phase II trial. *J Thorac Oncol* 2007;2(1):65-8.
103. Morya T, Takigucci Y, Tabeta H, et al. controlling malignant pericardial by intrapericardial carboplatin administration in patients with primary non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2000;83(7):858-62.
104. Kaira K, Takise A, Kobayashi G, et al. Management of malignant pericardial effusion with instillation of mitomycin C in non-small cell lung cancer.: *Jpn J Clin Oncol* 2005;35(2):57-60.
105. Vaitkus PT, Herrman HC, Lewinter MM. Treatment of malignant pericardial effusion. *JAMA* 1994;272(1):59-64.
106. Allen KB, Faber LP, Warren WH, et al. Pericardial effusion: subxiphoid pericardiostomy versus percutaneous catheter

- drainage. *Ann Thorac Surg* 1999;67(2):437-40.
107. Georghiou GP, Stamler A, Sharoni E, et al. Video-assisted thoracoscopic pericardial window for diagnosis and management of pericardial effusions. *Ann Thorac Surg* 2005;80(2):607-10.
108. Bertrand M, Presant CA, Klein L, et al. Iatrogenic superior vena cava syndrome. A new entity. *Câncer* 1984;54(2):376-8.
109. Arinc S, Gonlugur U, Devran O, et al. Prognostic factors in patients with small cell lung carcinoma. *Med Oncol* 2009. [Epub ahead of print].
110. Baker. G. & Barnes. H. Superior vena cava syndrome: Etiology, diagnosis, and treatment. *American Journal of Critical Care* 1992;1:54-64.
111. Uaje C. Kahsen K. & Parish L. Oncology emergencies. *Critical Care Nursing Quarterly* 1996;(4):26-34.
112. Yahalom J. Superior vena cava syndrome. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:2273-80.
113. Wudel LJ Jr, Nesbitt JC. Superior vena cava syndrome. *Curr Treat Options Oncol*. 2001;2:77-91.
114. Parish JM, Marschke RF Jr, Dines DE, Lee RE. Etiologic considerations in superior vena cava syndrome. *Mayo Clin Proc* 1981;56:407-13.
115. Irene ES. Superior Vena Cava Syndrome: An oncologic Complication. *Seminars in Oncology Nursing*, Vol 12, No 4 (November);1996:312-17.
116. Mark LH, Jennifer AH; Treatment of oncologic emergencies. Downloaded from the American Family Physician Web site at www.aafp.org/afp. Copyright © 2006 American Academy of Family physicians.
117. Qanadli SD, El Hajjam M, Bruckert F, et al. Helical CT phlebography of the superior vena cava: diagnosis and evaluation of venous obstruction. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:1327-33.
118. Yellin A, Rosen A, Reichert N, Lieberman Y. Superior vena cava syndrome: the myth-the facts. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(5 pt 1):1114-8.
119. Nguyen NP, Borok TL, Welsh J, et al. Safety and effectiveness of vascular endo prosthesis for malignant superior vena cava syndrome. *Thorax* 2009;64(2):174-8.
120. Lanciego C, Chacon JL, Julian A, et al. Stenting as first option for endovascular treatment fo malignant superior vena cava syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177(3):585-93.
121. Urruticoechea A, Mesia R, Dominguez J, et al. Treatment of malignant superior vena cava syndrome by endovascular stent insertion: experience on 52 patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2004;43:209-14.
122. Davenport D, Ferree C, Blake D, Raben M. Radiation therapy in the treatment of superior vena caval obstruction. *Cancer* 1978;42:2600-3.
123. Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2002;14:338-51.
124. Mullen EC, Wang M. Recognizing hyperviscosity syndrome in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Clin J Oncol Nurs* 2007;11(1):87-95.
125. Buxbaum J. Hyperviscosity syndrome in dysproteinemias. *Am J Med Sci* 1972;264:123-6.
126. Menke MN, feke GT, McMeel JW, et al. effect of plasmaferesis on hyperviscosity-related retinophaty and retinal hemodynamics in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Invest Ophtalmol Vis Sci* 2008;49(3):1157-60.
127. Kupas DF. Hyperviscosity syndrome. Accessed March 9, 2006 at: <http://www.emedicine.com/emerg/topic756.htm>.

128. Vitolo U, Ferreri A, Montoto S. Lymphoplasmacytic lymphoma-Waldenström's macroglobulinemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;67:172-85.
129. Noppen M, Meysman M, D'Haese J, et al. Interventional Bronchoscopy: 5- year experience at the Academic Hospital of the Vrije Universiteit Brussel (AZ- VUB). *Acta Clin Belg* 1997;52(6):371-80.
130. Wood DE, Liu YH, Vallieres E, et al. Airway stenting for malignant and benign tracheobronchial stenosis. *Ann Thorac Surg* 2003;76(1):167-72 [discussion 173-4].
131. Wood D. Airway stenting. *Chest Surg Clin N Am* 2003;13(2):211-29.
132. Freitag L, Tekolf E, Steveling H, et al. Management of malignant esophagotracheal fistulas with airway stenting and double stenting. *Chest* 1996;110(5):1155-60.
133. Lemaire A, Burfeind WR, Toloza E, et al. Outcomes of tracheobronchial stents in patients with malignant airway disease. *Ann Thorac Surg* 2005;80(2):434-7 [discussion:437-8].
134. Makris D, Marquette CH. Tracheobronchial stenting and central airway replacement. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13(4):278-83.
135. Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, et al. Endoscopic treatment of malignant airway obstruction in 2,008 patients. *Chest* 1996;110(6):1536-42.
136. Chella A, Ambrogio MC, Ribecchini A, et al. Combined Nd:YAG laser /HDR brachytherapy versus Nd:YAG laser only in malignant central airway involvement: a prospective randomized study. *Lung Cancer* 2000;27(3):169-75.
137. Suh JH, Dass KK, Pagliaccio L, et al. Endobronchial radiation therapy with or without neodymium yttrium aluminum garnet laser resection for managing malignant airway obstruction. *Cancer* 1994;73(10):2583-8.
138. Viscoli C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(suppl D):65-80.
139. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 2005;103:1103-13.
140. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999;29:490-4.
141. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
142. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999;17:796-805.
143. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005;23:4198-214.
144. Markman M, Kennedy A, Webster K et al. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the Gynecologic Oncology Program of the Cleveland Clinic Cancer Center. *J Clin Oncol* 2000;18:102-5.
145. Markman M, Zanotti K, Peterson G et al. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol* 2003;21:4611-4.